



I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231, on

6 August 2001

Date of Deposit

Katherine A. Kelley  
Signature of Person Mailing Paper

TC 1700

FEB 11 2003

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

**RECEIVED**

|                                   |   |  |
|-----------------------------------|---|--|
| In re application of              | : |  |
|                                   | : | Group Art Unit                         |
| Wolfgang Heimberg et al.          | : |  |
|                                   | : | Examiner                               |
| Serial No. 09/869230              | : |  |
|                                   | : | Confirmation No.                       |
| Filed: June 25, 2001              | : |  |
|                                   | : | Based on PCT/EP99/10022 Filed 12/16/99 |
| For: APPARATUS FOR THE CONDUCT OF | : |  |
| CHEMICAL REACTIONS                | : |  |

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

**FURTHER SUBMISSION**

Sir:

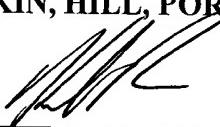
Included herewith for filing in the national phase of the above noted application, please find the following:

1. Letter dated January 12, 2001 requesting the amendment of the specification of PCT/EP99/10022. An English translation of the letter is included herewith. An English translation of the amended description was previously submitted.

2. Letter dated July 5, 2000 requesting an amendment of the claims of PCT/EP99/10022 prior to examination. An English translation of the Letter is included. A copy of the new claims in English was previously submitted.

Respectfully submitted,

**RANKIN, HILL, PORTER & CLARK LLP**



---

Kenneth A. Clark  
Reg. No. 32,119

925 Euclid Avenue  
Suite 700  
Cleveland, Ohio 44115-1405  
(216) 566-9700

5\ren\12526\pa\2



REINHARDT SÖLLNER GANAHL  
P A T E N T A N WÄL T E

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231.

Kathryn A. Kelley  
Attorney  
6 August 2001  
Date

Patentanwälte Reinhardt Söllner Ganahl ■ P.O. Box 12 26 ■ D-85542 Kirchheim b. München

An das  
Europäische Patentamt  
Erhardtstraße  
D-80298 MÜNCHEN

Ihr Zeichen  
Your Ref.: PCT/EP 99/10022

Unser Zeichen  
Our Ref.: WO-2135

Datum  
Date: 05/07/2000

Betreff: Patentanmeldung: PCT/EP 99/10022  
Re: Anmelder: MWG-BIOTECH AG  
Titel: Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen

Es wird beantragt, eine vorläufige Prüfung der vorbezeichneten internationalen Patentanmeldung durchzuführen. Es wird gebeten die Prüfungsgebühr in Höhe von € 1.533,00 von unserem laufenden Konto Nr. 28000800 abzubuchen.

Anliegend wird ein Satz neuer Ansprüche 1 bis 20 eingereicht. Der neue Anspruch 1 ist eine Zusammenfassung der Merkmale der bisherigen Ansprüche 1 und 6.

In dem neuen Anspruch 1 ist das Merkmal enthalten, dass die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider an einer Zugstange angreift, die sich durch mittige Öffnungen in den Slidern erstreckt, so dass eine von der Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider auf die Zugstange ausgeübte Zugkraft im Bereich der Drehachse angreift.

Dadurch, dass die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider über eine mittig in den Slidern angeordnete Zugstange die Kraft auf die Slider ausübt, ist der Umfangsbereich und sind die Stirnflächen der Slideranordnung frei zugänglich und es können

European Patent and  
Trademark Attorneys

Dipl.-Ing. Markus Reinhardt  
Dipl.-Ing. Udo Söllner  
Dipl.-Phys. Bernhard Ganahl

Hausen 5b  
D-85551 Kirchheim b. München

Patmen®  
e-mail: info@patmen.com  
Internet: www.patmen.com

P.O. Box 12 26  
D-85542 Kirchheim b. München

Tel +49 (89) 90 48 00 81  
Fax +49 (89) 90 48 00 83 (G3)  
Fax +49 (89) 90 48 00 84 (G4)

somit auf einfache Art und Weise die Mechanismen zum Drehen der Slider und die Anschlussleitungen um einzelne Slider angeordnet werden.

Eine derart vorteilhafte Ausgestaltung ist aus dem Stand der Technik nicht bekannt.

Die neuen Ansprüche 2 bis 20 entsprechen den bisher geltenden Ansprüchen 2 bis 5 und 7 bis 21.

Patentanwalt



B. Ganahl

Anlage:

Ansprüche 1 bis 20 (3-fach)



REINHARDT SÖLLNER GANAHL  
PATENTANWÄLTE

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231

Kathryn A. Kelley  
6 August 2001  
Date

Patentanwälte Reinhardt Söllner Ganahl ■ P.O. Box 12 26 ■ D-85542 Kirchheim b. München

An das  
Europäische Patentamt  
Erhardtstraße  
D-80298 MÜNCHEN

TC 1700  
FEB 1 2003  
RECEIVED

Ihr Zeichen  
Your Ref.: PCT/EP 99/10022

Unser Zeichen  
Our Ref.: WO-2135

Datum  
Date: 12/01/2001

Betreff  
Re: Internationale Patentanmeldung: PCT/EP 99/10022  
Anmelder: MWG-BIOTECH AG  
Titel: Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen

Auf den Bescheid vom 14. November 2000 werden überarbeitete Beschreibungsseiten 1 bis 5, 5a eingereicht, die die bisherigen Beschreibungsseiten 1 bis 5 ersetzen. Die bisher geltenden Ansprüche werden unverändert verteidigt.

In diesem Bescheid wird die Auffassung vertreten, dass der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht neu gegenüber der D1 bis D4 sei.

Die D1 (WO 98/57181) beschreibt eine Vorrichtung mit mehreren in einem Karussell angeordneten Reaktionsgefäß 10. Das Karussell wird mittels eines Schrittmotors 65 über einen Riemen 67 angetrieben, so dass es um eine mittige vertikale Achse gedreht werden kann. Die einzelnen Reaktionsgefäß 10 sind konzentrisch zu dieser Achse angeordnet. An der Oberseite des Karussells befindet sich eine Injektionsplatte 66 und an der Unterseite eine Evakuierungsplatte 68. Diese beiden Platten sind ortsfest und mit Durchgängen derart versehen, dass eine Flüssigkeit von der Injektionsplatte durch ein Reaktionsgefäß und durch eine Öffnung in der Evakuie-

European Patent and  
Trademark Attorneys

Dipl.-Ing. Markus Reinhardt  
Dipl.-Ing. Udo Söllner  
Dipl.-Phys. Bernhard Ganahl

Hausen 5b  
D-85551 Kirchheim b. München

Patmen®  
e-mail: info@patmen.com  
Internet: www.patmen.com

P.O. Box 12 26  
D-85542 Kirchheim b. München

Tel +49 (89) 90 48 00 81  
Fax +49 (89) 90 48 00 83 (G3)  
Fax +49 (89) 90 48 00 84 (G4)

rungsplatte befördert werden kann. Auf Seite 11, Zeile 4 bis 7 ist angegeben, dass ein Klemmmechanismus derart vorgesehen werden kann, dass die Stellung der Platten in geeigneter Weise gesteuert werden kann.

Die Erfindung nach dem geltenden Anspruch 1 unterscheidet sich von dem Stand der Technik nach der D1 durch folgende Merkmale:

- Bei der Erfindung sind der Wahlslider und der Reaktionsslider drehbar ausgebildet. Bei der Vorrichtung nach der D1 ist nur das Karusell drehbar angeordnet.
- Die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider greift mittels einer sich durch mittige Öffnungen der Slider erstreckende Zugstange an den Slidern an.
- Bei der Erfindung greift die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider im Bereich der Drehachse an. Entsprechendes ist in der D1 nicht offenbart.

Die Erfindung ist somit gegenüber der D1 neu.

Die D2 ist eine europäische Patentanmeldung (EP 0 164 206 A1). Das korrespondierende Patent (EP 0164 206 B1) ist bereits in der Beschreibungseinleitung der vorliegenden Patentanmeldung abgehandelt.

Die Erfindung unterscheidet sich von dieser Vorrichtung dadurch, dass der Reaktionsslider mehrere Reaktionsgefäße aufweist, wohingegen die Scheiben nach der D2 lediglich mit jeweils einem einzigen Reaktionsgefäß ausgebildet sind. Dies ist ein grundlegender prinzipieller Unterschied, da bei der Vorrichtung nach der D2 für jedes Reaktionsgefäß eine separate Scheibe vorgesehen werden muss, wodurch sich bei mehreren Reaktionsgefäßen ein hoher Turm von entsprechend vielen Scheiben ergibt und die Wege zum Durchleiten der Chemikalien entsprechend lang sind. Entsprechend groß ist der Ausschuss an Chemikalien. Da die Chemikalien zum Synthesieren von Oligonukleotiden extrem teuer sind, wird ein Fachmann niemals eine solche Vorrichtung als Anregung zum Verbessern einer Synthetisierzvorrichtung betrachten, bei der auf kurzen Wege die Chemikalien mehreren in einem einzigen E-

lement (Erfindung: Reaktionsslider) angeordneten Reaktionsgefäß en zugeführt werden können. Die D2 ist somit weder für die Beurteilung der Neuheit noch für die Beurteilung der erforderischen Tätigkeit relevant.

Die D3 (EP 0 181 491 A1) entspricht inhaltlich der D2 und ist auch bereits in der Beschreibungseinleitung der vorliegenden Patentanmeldung erörtert worden.

Aus der D4 (JP 62 298599 A) geht eine Vorrichtung hervor, die ähnlich zu der Vorrichtungen gemäß der D2 ausgebildet ist, wobei in jeder Scheibe lediglich ein einzelnes Reaktionsgefäß vorgesehen ist. Für die D4 gelten somit die obigen Ausführungen zur D2.

Die Vorrichtung nach dem geltenden Anspruch 1 ist somit gegenüber den Entgegenhaltungen D1 bis D4 neu.

Die kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erzeugt in Kombination mit der zentral angreifenden Beaufschlagungseinrichtung zum Zusammendrücken der Slider eine um die Drehachse symmetrische Druckverteilung, so dass selbst bei einer Vielzahl von Reaktionskammern der Druck gleichmäßig auf die Bereiche der einzelnen Reaktionskammern verteilt wird. Hierdurch ist sichergestellt, dass trotz einer Vielzahl von Reaktionskammern diese sicher abgedichtet werden. Mit der Erfindung können viele Reaktionskammern vorgesehen werden, wodurch ein hoher Durchsatz erzielt wird, und gleichzeitig kann die Abdichtung der vielen Reaktionskammern sichergestellt werden.

Die Ausbildung der Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mittels der mittig angeordneten Zugstange ist sehr vorteilhaft, da zum einen die symmetrische Beaufschlagung bewerkstelligt wird, und zum anderen die Mittel zum Beaufschlagen der Slider nicht am Umfangsbereich angeordnet sind, wo sie mit den Antriebsmitteln zum Drehen der Slider kollidieren würden.

Aus der D1 geht eine solch vorteilhafte Ausbildung einer Vorrichtung zum Durchführen chemischer Reaktionen nicht hervor. Da bei dieser bekannten Vorrichtung lediglich das Karussell drehbar ausgebildet ist, gibt es keinen Wahlslider, der mit seiner Steueröffnung ein Reaktionsgefäß ansprechen kann, um einen Chemikalienfluss

durch eine Reaktionskammer zu erzeugen. Die Steuerung des Chemikalienflusses nach der D1 ist durch das Vorsehen eines sogenannten „U-valves 24“ sehr umständlich, da das U-valve zum Erzeugen eines Flusses umgebogen werden muss (Seite 10, Zeilen 8 bis 13 und Fig. 3C). Eine solche Steuerung des Chemikalienflusses ist kaum automatisierbar und zudem liefert sie auch keine reproduzierbaren Ergebnisse. Dies ist ein erheblicher Nachteil, da die Qualität der chemischen Reaktionen erheblich leidet, wenn die Menge der zugeführten Chemikalien nicht exakt stimmt.

Bei der Erfindung wird der Chemikalienfluss hingegen durch das Ausrichten der Steueröffnung bzgl. eines Reaktionsgefäßes auf einfache Art und Weise und präzise gesteuert.

Der Stand der Technik nach der D1 gibt somit keine Anregung für die Ausgestaltung der Vorrichtung nach Anspruch 1. Der Gegenstand des Anspruchs 1 beruht somit auf einer erforderlichen Tätigkeit.

In vorbezeichnetem Bescheid wird die Auffassung vertreten, dass der Unterschied des Gegenstandes des Anspruchs 8 gegenüber dem Stand der Technik banal sei. Dieser Aussage muss entschieden widersprochen werden.

In einer ex-post-Betrachtung kann das Vorsehen einer Ventilanordnung, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien zuführbar sind, als technisch einfach beurteilt werden.

Eine solche Ausbildung erlaubt jedoch ein intermittierendes Zuführen von zwei Chemikalien, wie es in der ursprünglichen Beschreibung auf Seite 12 in Absatz 3 beschrieben ist. Dies ist besonders bei dem in der Beschreibung beschriebenen Anlagerungsvorgang und Cappingvorgang von Vorteil.

In dem in der Beschreibungseinleitung erörterten Patent EP 0 629 144 B1 (entspricht der im Recherchenbericht genannten US 5,538,694) ist in Spalte 2, Zeilen 41 bis 43 folgendes angegeben:

„Daher wird eine Vorrichtung vorgeschlagen, die ohne Ventile auskommt. Auf diese Weise kann das Totvolumen entscheidend vermindert werden.“

Hier wird dem Fachmann mitgeteilt, dass er Ventile vermeiden soll. Der Erfinder der vorliegenden Erfindung hat jedoch herausgefunden, dass die vollständige Eliminierung von Ventilen nicht nur vorteilhaft ist. Die erfindungsgemäße Anordnung weist hingegen den bedeutenden Vorteil der besseren Vermischung auf. Die Totvolumen sind hierdurch nicht größer als bei der Vorrichtung nach der EP 0 629 144 B1.

Mit der Erfindung wird somit der durch den Stand der Technik vorgezeichnete Weg verlassen.

Der Gegenstand des Anspruchs 8 beruht somit auf einer erfinderischen Tätigkeit.

In vorbezeichnetem Bescheid wird die Auffassung vertreten, dass die Unterscheidungsmerkmale des Anspruchs 12 gegenüber dem Stand der Technik banal seien. Dieser Auffassung kann nicht beigetreten werden, da die entsprechenden Vorrichtungen nach dem Stand der Technik für jede Reaktionskammer eine unübersichtliche Vielzahl von Werten angezeigt haben. Daher ist es alles andere als banal, lediglich einen Wert pro Reaktionsgefäß vorzusehen. Im übrigen scheint es zweckmäßig, die Patentfähigkeit des Gegenstandes nach Anspruch 12 in den nationalen Verfahren zu erörtern, da dieser Gegenstand noch nicht recherchiert ist.

In der Beschreibungseinleitung ist der entgegengehaltene Stand der Technik kurz abgehandelt worden.

Falls mit der vorliegenden Eingabe die Bedenken der Prüfungsstelle Bedenken bzgl. der Neuheit und/oder die erfinderische Tätigkeit der Ansprüche 1 und 8 nicht ausgeräumt sein sollten, wird gebeten, dies in einer Anhörung zu erörtern.

Patentanwalt



B. Ganahl

**Anlage:**

Beschreibungsseiten 1 bis 5, 5a (3-fach)



I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner of Patents and Trademarks,

Washington, D.C. 20231

Kathryn A. Kallay  
Attorney  
6 August 2001

Date

Letter dated 05.07.2000

From Reinhard Söllner Ganahl, Patent Attorneys, Kirchheim b. München, Germany

To the European Patent Office, Munich

Your ref.: PCT/EP 99/10022

Our ref.: WO-2135

RECEIVED  
FEB 11 2003  
TC 1700

Re: International Patent Application: PCT/EP 99/10022

Applicant: MWG-BIOTECH AG

Title: Apparatus for the conduct of chemical reactions

Application is made for the provisional examination of the international patent application referred to above to be carried out. Please debit the examination fee of 1,533.00 Euros from our current account no. 280008000.

Please find enclosed a new set of claims 1 to 20. The new claim 1 is a summary of the features of the former claims 1 and 6.

The new claim 1 contains the feature that the device for applying pressure to the sliders acts on a connecting rod extending through central openings in the sliders, so that a tensile force exerted on the connecting rod by the device for applying pressure to the sliders acts in the area of the axis of rotation.

Because of the fact that the device for applying pressure to the sliders exerts its force via a connecting rod located centrally in the sliders, the peripheral area and the end faces of the slider assembly are freely accessible, and the mechanisms for rotating the sliders and the connection lines may thus be arranged easily around individual sliders.

Such an advantageous design is not known from the prior art.

The new claims 2 to 20 correspond to the previously applicable claims 2 to 5 and 7 to 21.

Patent Attorney

B. Ganahl

Enclosure: Claims 1 to 20 (3 copies)

Washington, D.C. 20231

Kathryn A. Kallay

6 August 2001

Attorney

Date

Letter dated 12.01.2001

From Reinhard Söllner Ganahl, Patent Attorneys, Kirchheim b. München, Germany

To the European Patent Office, Munich

Your ref.: PCT/EP 99/10022

Our ref.: WO-2135

Re: International Patent Application: PCT/EP 99/10022

Applicant: MWG-BIOTECH AG

Title: Apparatus for the conduct of chemical reactions

In response to the communication of 14 November 2000, revised specification pages 1 to 5, 5a are filed, replacing the former specification pages 1 to 5. The currently applicable claims are being defended in unchanged form.

In this communication the view is taken that the subject of claim 1 is not novel in comparison with D1 to D4.

D1 (WO 98/57181) describes an apparatus with several reaction vessels 10 mounted in a carousel. The carousel is driven by means of a stepping motor 65 via a belt 67 so that it can be rotated around a central, vertical axis. The individual reaction vessels are arranged concentrically to this axis. At the top of the carousel is an injection plate 66 and at the bottom an evacuation plate 68. These two plates are stationary and provided with passages such that a fluid may be conveyed from the injection plate through a reaction vessel and through an opening in the evacuation plate. On page 11, lines 4 to 7 it is stated that a clamping mechanism is provided in such a way that the position of the plates may be controlled in a suitable manner.

The invention according to the current claim 1 is distinguished from the prior art according to D1 by the following measure:

- in the invention, the selector slider and the reaction slider are rotatable. In the apparatus according to D1, only the carousel is rotatable.
- The device for applying pressure to the sliders acts on the sliders by means of a connecting rod extending through central openings in the sliders.
- In the invention the device for applying pressure to the sliders acts in the area of the axis of rotation. This feature is not disclosed in D1.

RECEIVED  
FEB 11 2003  
TC 1700



The invention is therefore novel when compared with D1.

D2 is a European patent application (EP 0 164 206 A1). The corresponding patent (EP 0 164 206 B1) has already been dealt with in the introductory part of the specification of the present patent application.

The invention differs from this apparatus due to the fact that the reaction slider has several reaction vessels, whereas the discs according to D2 are each provided with only a single reaction vessel. This is a basic difference of principle, since the apparatus according to D2 requires the provision of a separate disc for each reaction vessel, resulting in a high tower of many such discs for several reaction vessels, and a correspondingly long path for passage of the chemicals. The waste of chemicals is correspondingly large. Since the chemicals used in the synthesis of oligonucleotides are extremely expensive, a person skilled in the art will never consider such an apparatus as a stimulus for improving a synthesising apparatus in which the chemicals may be supplied over a short distance to several reaction vessels mounted in a single E-element (invention: reaction slider). D2 is thus relevant neither for the evaluation of novelty nor for the assessment of inventive activity.

D3 (EP 0 181 491 A1) corresponds in term of content to D2 and has also already been discussed in the introductory part of the specification of the present patent application.

D4 (JP 62 298599 A) discloses an apparatus similar in design to the apparatuses according to D2, wherein only a single reaction vessel is provided in each disc. The above comments on D2 therefore apply to D4.

The apparatus according to the current claim 1 is therefore novel in comparison with citations D1 to D4.

The circular arrangement of the reaction chambers, combined with the centrally-acting pressurising device for pressing the sliders together, generates a symmetrical pressure distribution around the axis of rotation, so that even with a multiplicity of reaction chambers pressure is distributed evenly over the areas of the individual reaction chambers. By this means it is ensured that, despite a multiplicity of reaction

chambers, the latter are reliably sealed. With the invention many reaction chambers may be provided, so that a high throughput can be obtained while at the same time the sealing of the many reaction chambers is ensured.

The design of the device for applying pressure to the sliders by means of the centrally-acting connecting rod is very advantageous since, on the one hand, the pressure-loading is symmetrical, while on the other hand the means of pressurising the sliders are not located in the peripheral zone where they would collide with the drive means for rotating the sliders.

No such advantageous design of an apparatus for the conduct of chemical reactions is disclosed by D1. Since in this known apparatus only the carousel is rotatable, there is no selector slider which can actuate a reaction vessel with its control orifice in order to generate a flow of chemicals through a reaction chamber. Control of the flow of chemicals according to D1, through the provision of a so-called "U-valve 24", is very laborious, since the U-valve must be bent to generate a flow (page 10, lines 8 to 13 and Fig. 3C). Such control of the chemical flow is scarcely capable of automation and also fails to give reproducible results. This is a considerable drawback, since the quality of the chemical reactions suffers appreciably if the quantity of chemicals supplied is not precisely correct.

In the invention on the other hand the flow of chemicals is controlled precisely and in a simple manner by the alignment of the control orifice relative to a reaction vessel.

The prior art according to D1 thus gives no stimulus for the design of the apparatus according to claim 1. The subject of claim 1 is therefore based on inventive activity.

In the communication referred to above, the view is taken that the distinction between the subject of claim 8 and the prior art is banal. This statement must be decisively rejected.

In an ex-post consideration, the provision of a valve assembly via which at least two different chemicals may be supplied may be judged to be technically simple.

Such a design, however, permits an intermittent supply of two chemicals, as described in the original specification in paragraph 3 of page 12. This is of particular advantage for the addition and capping processes described in the specification.

In patent EP 0 629 144 B1 (corresponding to US 5,538,694 cited in the search report) discussed in the introduction part of the specification, the following is stated in column 2, lines 41 to 43:

"An apparatus which manages without valves is therefore proposed. In this way the dead volume may be critically reduced."

Here the person skilled in the art is being informed that valve should be avoided. The inventor of the present invention has however discovered that the complete elimination of valves is not just advantageous. The assembly according to the invention has on the other hand the significant advantage of better mixing. The resultant dead volumes are no greater than with the apparatus according to EP 0 629 144 B1.

The invention thus departs from the route indicated by the prior art.

The subject of claim 8 is therefore based on inventive activity.

In the communication referred to above the view is taken that the distinguishing features of claim 12 are banal as compared with the prior art. This view can not be accepted since the corresponding apparatuses according to the prior art have displayed a confusing number of values for each reaction chamber. It is therefore anything other than banal to provide only one value per reaction vessel. Incidentally it appears expedient to discuss the patentability of the subject of claim 12 in the national proceedings, since this subject has not yet been searched.

The cited prior art has been dealt with briefly in the introduction part of the specification.

If the present response has not removed the reservations of the examiner with regard to the novelty and/or inventive activity of claims 1 and 8, it is requested that they be discussed at a hearing.

Patent Attorney

B. Ganahl

**Enclosure:**

Specification pages 1 to 5, 5a (3 copies)